

**Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2011**

Tirsdag 14. juni 2011 kl. 09:00-14:00

**Oppgavesettet består av 3 sider.**

**Viktige opplysninger:** oppgavene 1 til 4 teller likt.

**Hjelpemidler:** Kalkulator av typen Citizen SR-270X

**Oppgave 1. På legekantoret. Kvinne, 40 år, ganske tynn. Det siste halve året har hun vært sliten og nervøs. Ofte ligger hun søvnløs, svetter mye og kaster dynen av seg. Hun får hjertebank ved ganske lett arbeid og har gått ned fem kg siste halvår. Matlysten er god. Puls 95. Svak, sitrende tremor og varm, litt svett hud. Blikket hennes virker litt stirrende, og du undersøker øynene nærmere. Du har mistanke om at pasienten har hypertyreose. Det bekreftes av prøver som viser moderat forhøyet T4 (tyroksin), markert forhøyet T3 (trijodotyronin), mens TSH er under deteksjonsgrensen.**

- a. Beskriv ( gjerne med en skisse) glandula thyreoideas lokalisasjon, topografi og histologiske oppbygning.
- b. Beskriv ( gjerne med en skisse) den overordnede reguleringen av tyreoidhormonene.
- c. Beskriv ( gjerne med en skisse) syntesen, frigjøring og transport av tyreoidhormonene.
- d. Hva er tyreoidhormonenes viktigste effekter? Beskriv kort mekanismene bak. Bruk dette som grunnlag for å forklare pasientens symptomer.
- e. Denne pasienten hadde positiv prøve på TSH-reseptor-antistoff (autoantistoff mot TSH-reseptor). Forklar kort hvordan dette kan ha bidratt til sykdomsutviklingen. Forklar også prøveresultatene (forhøyet T4 og T3, TSH ikke målbart).
- f. List opp mekanismer som sikrer T celle- og B celle-toleranse i forhold til egne antigener (= mekanismer som forhindrer autoimmunitet formidlet gjennom T- og B- lymfocytter).

**Oppgave 2. Edvarda er en 40 år gammel kvinne som har fått påvist høyt blodtrykk ved flere målinger.**

- a. Beskriv hvordan man måler blodtrykket auskultatorisk (ved bruk av stetoskop).

- b. Angi med ord og anatomiske landemerker projeksjonen av hjertet på brystkassen og angi hvor man normalt kan palpere ictus cordis (hjerterespisstøtet).
- c. Beskriv den normale fysiologiske kontroll av arterielt blodtrykk over kort tid (sekunder til få minutter) hos en frisk person når volumet er konstant.
- d. Beskriv kort hvordan nyrene regulerer sin blodgjennomstrømning ved blodtrykksvariasjoner.
- e. Edvarda utredes for å finne årsaken til hennes høye blodtrykk, og det påvises en forsnevring i arterien til venstre nyre. Man antar at denne forsnevringen er grunnen til at hun har fått høyt blodtrykk. Hvordan kan en slik forsnevring på nyrearterien gi øket blodtrykk? Forklar mekanismene.
- f. En rekke medikamenter brukes ved blodtrykksbehandling, blant annet tiazid-diuretikum, beta-reseptorantagonist (beta-blokker) og ACE- hemmer (angiotensin-konverterende-enzym-hemmer). Gjør kort rede for de blodtrykksenkende prinsipper for hver av disse tre medikamenttypene.

**Oppgave 3. Under svineinfluensaepidemien høsten 2009 ble en 65 år gammel mann innlagt på medisinsk avdeling med diagnosen lungebetennelse. På grunn av sykehistorie og den epidemiologiske situasjon mistenkte man influensa A-virus-infeksjon.**

- a. Beskriv hvor man ved mistanke om luftveisinfeksjon forårsaket av influensa A-virus tar prøve fra, hvordan man transporterer prøven og hvordan man påviser viruset.
- b. Pasienten var året før (2008) blitt vaksinert mot influensa A, men vaksinen var tydeligvis ikke effektiv mot det virus som sirkulerte i 2009. Beskriv egenskaper ved virus som gjør at en vaksine som er effektiv mot influensa A et år kan være ineffektiv neste år.
- c. Nøytraliserende antistoffer er rettet mot virusets hemagglutinin og nevraminidase. Tegn influensavirus og angi hvor hemagglutinin og nevraminidase er lokalisert. Hvilken funksjon har hemagglutinin og nevraminidasen i patogenesen ved influensavirusinfeksjon?
- d. En rekke generelle symptomer, som hodepine og muskelsmerter, hos pasienter med influensa skyldes produksjon av store mengder type I interferon (interferon  $\alpha$  og  $\beta$ ). Hvilke celler produserer type I interferoner ved en virusinfeksjon? Hvordan kan viruskomponenter indusere type I interferon produksjon? Hvordan bidrar type I interferoner til forsvar mot virus?
- e. Antistoffer, T hjelper celler (CD4 T celler), cytolytiske T celler (CD8 T celler) og natural killer (NK) celler spiller alle en rolle i forsvar mot virus. Beskriv kort hvordan hver av disse faktorene bidrar til antiviralt forsvar.

**Oppgave 4. En 25 år gammel kvinne blir innlagt på sykehus med brystmerter og mistanke om lungemboli.**

- a. Hva er definisjonen på en embolus og hva er den hyppigste årsaken til embolus i lungene?
- b. Beskriv kort de ulike trinnene i koagulasjonskaskaden fra initiering til dannelse av fibrin
- c. Beskriv rollen til Protein C i reguleringen av hemostase.
- d. Hvilke koagulasjonsfaktorer er K-vitaminavhengige og hvor dannes disse?
- e. D-dimer hos denne pasienten er 2.5 mg/L (referanseområde < 0.5 mg/L). Hva er D-dimer og beskriv hvorfor D-dimer er en viktig analyse ved diagnose av lungemboli. Hvordan tolker du analyseresultatet hos denne pasienten?
- f. Hvilke ikke-genetiske og genetiske forhold disponerer for emboli? Hva er størrelsesorden på hyppighet for de genetiske risikofaktorene?
- g. Pasienter med lungeemboli blir blant annet behandlet med heparin og warfarin (Marevan). Hva er virkningsmekanismen til disse to medikamentene?
- h. Hvilken informasjon gir analysen INR og i hvilke sammenhenger er det spesielt viktig å måle denne?

Det odontologiske fakultet, Oslo, 23. mai 2011

---

Signatur leder av eksamenskommissjon

Ordinær eksamen, MEDSEM/ODSEM/ERNSEM3A – Vår 2011

Tirsdag 14. juni 2011 kl. 09:00-14:00

Viktige opplysninger: spørsmålene 1 til 4 teller likt.

**Oppgave 1. På legekantoret. Kvinne, 40 år, ganske tynn. Det siste halve året har hun vært sliten og nervøs. Ofte ligger hun søvnløs, svetter mye og kaster dynen av seg. Hun får hjertebank ved ganske lett arbeid og har gått ned fem kg siste halvår. Matlysten er god. Puls 95. Svak, sitrende tremor og varm, litt svett hud. Blikket hennes virker litt stirrende, og du undersøker øynene nærmere. Du har mistanke om at pasienten har hypertyreose. Det bekreftes av prøver som viser moderat forhøyet T4 (tyroksin), markert forhøyet T3 (trijodotyronin), mens TSH er under deteksjonsgrensen.**

- a. Beskriv ( gjerne med en skisse) glandula thyreoideas lokalisasjon, topografi og histologiske oppbygning.

*To lapper forbundet med en istmus. Ligger over trakea, litt lavere enn larynx. De sekretoriske celler er organisert i follikler fylt med kolloid. Folliklene er omgitt av fibrøse elementer og et kapillært nettverk. Kjertelen har også C celler som produserer calcitonin.*

- b. Beskriv ( gjerne med en skisse) den overordnede reguleringen av tyreoidhormonene.

*TRH (TSH-releasing hormone) frigjøres fra hypothalamus og stimulerer tyrotropene i adenohipofysen til å frigjøre TSH. TSH binder til TSH-reseptor i gl. thyreoidea. TSH-reseptor (G-proteinkoplet) aktiverer adenylyl cyklase og gir cAMP. Dette stimulerer alle trinnene i hormonsyntesen, dvs jodopptak, peroksidering/jodering, opptak av tyroglobulin fra lumen med hydrolyse og frigjøring. T3 og T4 har negativ tilbakevirkning på tyrotropene i adenohipofysen og på TRH-produserende celler i hypothalamus. Økt T4 konsentrasjon i blodet gir økt T3 konsentrasjon i tyrotropene. Dette medfører en nedregulering av TRH reseptoren slik at tyrotropene blir mindre følsomme for TRH og derved frigjør mindre TSH. Minsket T4 konsentrasjon i blodet gir minsket T3 konsentrasjon i tyrotropene. Dette gir oppregulering av TRH reseptorer slik at tyrotropene blir mer følsomme for TRH og derved frigjør mer TSH.*

- c. Beskriv ( gjerne med en skisse) syntesen, frigjøring og transport av tyreoidhormonene.

*De viktigste trinnene i hormonsyntesen er:*

- Opptak av jodid i follikelcellen, ved en energikrevende prosess.
- Oksidering av jodid og samtidig jodering av tyrosingrunder i tyroglobulin, i en prosess katalysert av enzymet tyroperoksidase, som er lokalisert i den delen av cellemembranen som vender mot follikel-lumen. Deretter blir noen av mono- og di-joderte tyrosiner koplet sammen til jodotyroniner, dvs. T3 og T4. Disse er fortsatt komponenter av tyroglobulinet i follikelen.

*Frigjøring av hormon skjer ved at tyroglobulin, lagret i follikelene, tas opp i de sekretoriske celler og hydrolyseres i lysosomer, hvorefter T3 og T4 utskilles til blodet. T3 er mye mer potent enn T4, men frigjøres i mindre mengder og nedbrytes raskere. T4 fungerer i praksis nærmest som et prohormon og dejodineres til T3 i perifere vev.*

*Transport: binder til plasmaproteinene TBG (thyroxine binding globulin), albumin og TBP (thyroxine binding prealbumin). Bare 1 % T3 og 0,1 % T4 forblir i fri form i blod.*

- d. Hva er tyreoidhormonenes viktigste effekter? Beskriv kort mekanismene bak. Bruk dette som grunnlag for å forklare pasientens symptomer.

Tyreoidhormonene virker inn på de fleste celler i kroppen og øker cellemetabolismen. Virkningsmekanismen innebærer binding til kjerne- og mitokondria-reseptorer av kjernereseptor-superfamilien (som også omfatter steroidhormonreseptorer og retinoidreseptorer). Ligand-bundne reseptorer binder til tyreoida "response elements" (TRE) i DNA, med høyest affinitet som homodimerer eller som heterodimerer med retinoid-X-reseptorer. Binding til TRE regulerer gentranskripsjon.

- Tyreoida-hormoner **øker sympatikuseffekter** gjennom økt ekspresjon av katecholaminreseptorer og økt effektivitet i koplingen av reseptoren til nedstrøms signaltrinn.
- **Metabolske effekter:** Tyreoidhormonene øker den basale cellulære respirasjon. (Mekanismen er i alle fall delvis stimulert syntese av cytochromer og cytochrom oksidase. Dette medfører økt oksygenforbruk og økt ATP-produksjon. Det siste leder til stimulering av diverse prosesser, bl. a. hjertets aktivitet og varmegivende muskulære kontraksjoner.) I tillegg induserer og modulerer tyreoidhormonene, direkte og indirekte, en rekke spesifikke funksjoner. Et viktig eksempel er potensiering av  $\beta$ -adrenerge responser, som i ulike vev kan være en følge av økt antall  $\beta$ -adrenerge reseptorer og/eller mer effektiv kopling av de  $\beta$ -adrenerge reseptorene til nedstrøms signalveier.
- **Vekst og utvikling:** Tyreoidhormoner er nødvendig for normal vekst og utvikling og normal funksjon i mange organer, inklusive CNS. De virker både ved å regulere genekspressjon for vekst og differensiering i de enkelte cellene og ved å modulere nivået av andre hormoner.

Pasientens symptomer:

- Uro og tremor: sympatikuseffekt
- Hjertebank, puls 95: kronotrop sympatikuseffekt, tilbaketrekking av parasympaticus
- Vekttap, men god matlyst: økt metabolisme
- Svetting: økt metabolisme gir varneproduksjon og behov for termoregulering
- Stirrende blikk: autoimmunitet påvirker vekst av ekstraokulær muskulatur og orbitalt bindevev.

- e. Denne pasienten hadde positiv prøve på TSH-reseptor-antistoff (autoantistoff mot TSH-reseptor). Forklar kort hvordan dette kan ha bidratt til sykdomsutviklingen. Forklar også prøveresultatene (forhøyet T4 og T3, TSH ikke målbart).

Disse antistoffer binder til og stimulerer TSH-reseptoren, og dermed gir økt tyreoidhormonproduksjon. Denne stimuleringen gir forhøyet produksjon og sekresjon av T4 og T3. På grunn av negativ tilbakekopling er TSH-nivået nedregulert.

- f. List opp mekanismer som sikrer T celle- og B celle-toleranse i forhold til egne antigener (= mekanismer som forhindrer autoimmunitet formidlet gjennom T- og B- lymfocytter).

**Sentral toleranse:**

T celler: i thymus (1) negativ seleksjon (deleksjon) av autoreaktive tymocytter og (2) utvikling av autoreaktive regulatoriske T celler.

B celler: i benmargen (1) negativ seleksjon (deleksjon) av autoreaktive umodne B celler og (2) "receptor editing" (uttrykk av ny B celle reseptor) i umodne B celler.

**Perifer toleranse:**

T celler: (1) anergi i fravær av ko-stimulering, (2) immunsuppresjon (f eks ved regulatoriske T celler) og (3) "klonal utslitthet" (gjentatt aktivering med selv-antigener induserer apoptose).

B celler: lite kjent.

**Oppgave 2. Edvarda er en 40 år gammel kvinne som har fått påvist høyt blodtrykk ved flere målinger.**

- a. Beskriv hvordan man måler blodtrykket auskultatorisk (ved bruk av stetoskop).

På overarm legges en lufttom, oppblåsbar mansjett forbundet til trykkmåler. Riktig størrelse av mansjett er viktig. Mansjett blåses opp til trykk antatt godt over det systoliske blodtrykk. Ved kontinuerlig palpasjon av a. radialis ved håndleddet senkes trykket relativt raskt i mansjett inntil man palperer puls i a. radialis (palpatorisk systolisk blodtrykk). Deretter slippes luften helt ut av mansjett. Man pumper så opp mansjett igjen til 20 -30 mmHg over palpatorisk systolisk trykk. Deretter langsom trykkreduksjon (2 mmHg/s) under auskultasjon av arteria brachialis i albuen. Mansjetttrykket i det man hører den første pulssynkrone lyd, er det systoliske blodtrykk. Trykket i det lydene blir borte er det diastoliske trykk.

- b. Angi med ord og anatomiske landemerker projeksjonen av hjertet på brystkassen og angi hvor man normalt kan palpere ictus cordis (hjertespisstøtet).

*Høyre atrium ligger fortil og danner høyre begrensning av hjertet, fra 2. til 6 ribbe 1-2 cm lateralt for høyre sternalrand. Venstre atrium er lokalisert baktil. Venstre ventrikkel danner mesteparten av venstre begrensning av hjertet, fra ca. 2 ribbe 2-3 cm fra venstre sternalrand og skrått ned til apex cordis. Apex cordis: 5. intercostalrom litt medialt for medioclavicularlinjen. Nedre begrensning omtrent horisontalt.*

- c. Beskriv den normale fysiologiske kontroll av arterielt blodtrykk over kort tid (sekunder til få minutter) hos en frisk person når volumet er konstant.

*Arterielt blodtrykk registreres av baroreseptorer (strekkfølsomme nerveender i arterieveggen) i aortabuen og i carotis-bifurkaturen (sinus caroticus).*

*Nervesignalet går til hjemestammen der det integreres og vil gi styrings signaler til vaguskjemene og sympatikus cellelegemer i ryggmargen (tractus intermedius).*

*Sympatiske og parasympatiske (vagus) signaler gir endringer i hjerterefrekvens (påvirker sinusknuten), ledningshastighet og endring i hjertets kontraktilitet (dette øker hjertets slagvolum). Sympatisk firing øker hjerterefrekvens, ledningshastighet og kontraktilitet mens parasympatike signaler senker hjerterefrekvensen og senker ledningshastigheten, men har liten eller ingen effekt på kontraktilitet. Sympatisk stimulering kan også føre til sekresjon av sirkulerende adrenalin fra binyrene. Sympatiske fibre innnerverer motstandskar (arterioler) og vener i hele kroppen, men det er ingen parasympatisk innervasjon av perifere blodkar, bortsett fra til koronarkar og kjønnsorganene.*

*Ved en økning i blodtrykket over setpunkt reguleres dette tilbake ved økning i parasympatiske nervesignaler til hjertet (gir lavere hjerterefrekvens), senkning i sympatiske nervesignaler til hjertet (gir lavere hjerterefrekvens og lavere slagvolum) og senkning i sympatiske nervesignaler til perifere arterioler (gir perifer vasodilatasjon).*

*Ved for lavt blodtrykk økes hjerterefrekvens og slagvolum. Sympatiske fibre til perifere blodkar gir venekontraksjon som reduserer karsengens totalvolum og medfører at mer blod blir tilgjengelig på arteriesiden. Både arteriolekontraksjon og venekontraksjon bidrar til øket venøs retur, og derved øket slagvolum på grunn av Frank-Starling mekanismen (også kalt Starlings hjertelov). Arteriolekontraksjonen fører til øket blodtrykk på grunn av øket perifer strømningsmotstand, og til nedsatt sirkulasjon i huden, mage/tarm området (splanchnicus området) og skelettmuskulatur.*

*Når blodvolum og stivheten i blodkarene er konstant, har man følgende sammenheng:*

$$\text{Blodtrykk} = \text{hjertets minuttvolum} \times \text{total perifer motstand}$$

$$(\text{Hjertets minuttvolum} = \text{slagvolum} \times \text{hjerterefrekvens})$$

*Dette gjør det lettere å se hvordan endringer i variablene påvirker blodtrykket, men det er ikke nødvendig å ha med disse sammenhengene for å få full uttelling på spørsmålet.*

- d. Beskriv kort hvordan nyrene regulerer sin blodgjennomstrømning ved blodtrykksvariasjoner.

*Nyrene autoregulerer sin blodstrøm: ved endringer i arterielt trykk vil blodstrøm til nyrene holdes konstant ved lokal regulering av strømningsmotstanden. Mekanismen er sannsynligvis en myogen respons, men det er ikke nødvendig at studentene angir mekanisme for motstandsreguleringen.*

- e. Edvarda utredes for å finne årsaken til hennes høye blodtrykk, og det påvises en forsnevring i arterien til venstre nyre. Man antar at denne forsnevringen er grunnen til at hun har fått høyt blodtrykk. Hvordan kan en slik forsnevring på nyrearterien gi øket blodtrykk? Forklar mekanismene.

*Forsnevringen gir et stort trykkfall slik at arterielt trykk inn til nyren blir lavt, til tross for høyt arterielt blodtrykk sentralt. Dette gir en økning i renin-nivået som videre fører til øket angiotensin og aldosteron som øker blodtrykket.*

*Nyrene er spesielt følsomme for et lavt arterielt trykk, som også medfører minket Na<sup>+</sup> konsentrasjon i de distale tubuli. Renin utskilles fra de juxtaglomerulære celler i de afferente arteriolene. Disse cellene er i kontakt med makula densa i de distale tubuli. De juxtaglomerulære cellene responderer på det lave blodtrykket og den lave Na<sup>+</sup> konsentrasjonen i distale tubuli med å skille ut renin til blodbanen. Renin spalter angiotensinogen (fra lever) til angiotensin-I, som videre konverteres til det aktive angiotensin-II i lungene av angiotensin converting enzyme.*

Angiotensin-II er kraftig karkontraherende, i lave konsentrasjoner primært på de efferente arterioler i nyrene som medfører at nyrenes glomerulære filtrasjonsrate opprettholdes selv ved nedsatt blodtrykk, i høyere konsentrasjoner virker angiotensin-II synergistisk med adrenalin/noradrenalin og kontraherer både afferente og efferente nyrearterioler. I tillegg øker angiotensin-II aldosteron produksjon i binyrene, noe som øker Na<sup>+</sup> reabsorpsjon i de distale tubuli og samlerør. Øket Na<sup>+</sup> reabsorpsjon gir også økt vann-reabsorpsjon og alt dette opprettholder et for høyt blodtrykk.

- f. En rekke medikamenter brukes ved blodtrykksbehandling, blant annet tiazid-diuretikum, beta-reseptorantagonist (beta-blokker) og ACE- hemmer (angiotensin-konverterende-enzym-hemmer). Gjør kort rede for de blodtrykksenkende prinsipper for hver av disse tre medikamenttypene.

Tiazid-diuretika og liknende diuretika øker nyreutskillelsen av NaCl og dermed vann, dette reduserer blodvolumet. Redusert blodvolum gir reduksjon i venetrykket og derved av slagvolumet. Reduksjonen av blodvolumet er imidlertid vanligvis forbigående (selv om reduksjonen i det ekstracellulære volum vedvarer) selv om den blodtrykksenkende effekten vedvarer. Tiazider gir dessuten en moderat vasodilatasjon som reduserer den perifere motstand.

Beta-reseptorantagonister (beta-blokkere) reduserer hjertets kontraksjonskraft og frekvens og dermed minuttvolumet. Dette skjer ved blokade av hjertets adrenerge beta-reseptorer. Dessuten vil beta-blokkere redusere utslippet av noradrenalin fra de sympatiske nerveendinger. Dette bidrar til effekten på minuttvolumet og gir beta-blokkere en vasodilaterende virkningskomponent. Det er viktig for den langsiktige blodtrykksenkende effekten av beta-blokkere at det i løpet av dager/uker skjer en nedregulering av de adrenerge nevronenes funksjon, som følge av nedsatt syntese av tyrosin hydroksylase, det hastighetsbegrensende enzymet i syntesen av noradrenalin/adrenalin. Kanskje noen vet at beta-blokkere også reduserer renin-utskillelsen fra nyrene, ved hemming av renale beta(1)-reseptorer (kjennskap til disse mekanismene kreves ikke.)

ACE-hemmere reduserer produksjonen av angiotensin II (og reduserer nedbrytningen av bradykinin). Dette gir en dilatasjon av motstandskar (arterioler) fordi angiotensin II gir konstriksjon av arterioler gjennom sine reseptorer på de glatte muskelcellene. Dette gir redusert total perifer motstand. Reduksjon av angiotensin II gir også en lavere aktivitet i det sympatiske nervesystem (angiotensin II stimulerer noradrenalinfrigjøring presynaptisk). Dette bidrar til arteriedilatasjonen og vil dessuten redusere hjerteaktiviteten samt gi en venøs dilatasjon. Reduksjon av angiotensin II vil også føre til reduksjon av både aldosteron og av ADH. Dette vil redusere blodvolumet.

**Oppgave 3. Under svineinfluensaepidemien høsten 2009 ble en 65 år gammel mann innlagt på medisinsk avdeling med diagnosen lungebetennelse. På grunn av sykehistorie og den epidemiologiske situasjon mistenkte man influensa A-virus-infeksjon.**

- a. Beskriv hvor man ved mistanke om luftveisinfeksjon forårsaket av influensa A-virus tar prøve fra, hvordan man transporterer prøven og hvordan man påviser viruset.

*Vanligste prøvemateriale er penselprøve, enten som dyp neseprøve eller som halspensel.*

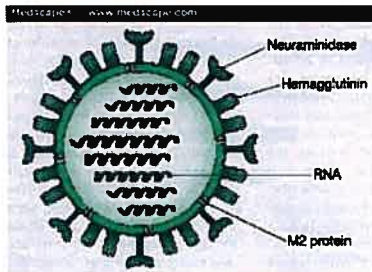
*Penselprøven settes i et virustransportmedium og forsendes til laboratoriet. Helst nedkjølt, men ikke nedfrost.*

*Vanligste metode for påvisning av influensavirus er PCR. Det finnes også hurtigtester i form strimmeltest (immun-kromatografi) der virus blir fanget opp av spesifikke antistoffer som sitter på teststrimmelen. Influensavirus kan påvises ved mikroskopi i sekret vha immunfluorescerende eller enzymmerket antistoff. (Virus kan også dyrkes i befruktete hønseseegg eller i cellekultur.)*

- b. Pasienten var året før (2008) blitt vaksinert mot influensa A, men vaksinen var tydeligvis ikke effektiv mot det virus som sirkulerte i 2009. Beskriv egenskaper ved virus som gjør at en vaccine som er effektiv mot influensa A et år kan være ineffektiv neste år.

*(1) Nøytraliserende antistoffer er rettet mot overflateproteinene hemagglutinin og nevraminidase. Disse proteinene kodes for på hver sitt av de 8 RNA segmentene som er influensavirusets genom. Når to ulike influensavirus infiserer samme celle kan det skje en re-assortering av gensegmentene slik at det oppstår nye virusvarianter. F. eks. en virusvariant som har hemagglutinin og/eller nevraminidase som en stor del av befolkningen ikke har antistoffer mot (antigen shift). (2) I genene for hemagglutinin og nevraminidase skjer det stadig mutasjoner som fører til aminosyreendringer. Når tilstrekkelig mange aminosyrer er endret vil de nøytraliserende antistoffer ikke lenger binde seg til disse virusproteinene (antigen drift).*

- c. Nøytraliserende antistoffer er rettet mot virusets hemagglutinin og nevraminidase. Tegn influensavirus og angi hvor hemagglutinin og nevraminidase er lokalisert. Hvilken funksjon har hemagglutinin og nevraminidasen i patogenesen ved influensavirusinfeksjon?



Hemagglutinet er et protein (ligand) på virusets membran som binder seg til cellens reseptor for viruset. Nevraminidasen spalter sialinsyre fra glykoproteiner i slimet i luftveiene, noe som reduserer viskositeten. Virus kan da lettere nå frem til reseptorer på flimmerepitelet.

I forbindelse med frigjøring av virus fra cellen etter virusproduksjon, vil virus sitte fast på celleoverflaten fordi hemagglutinin binder seg til sialinsyre på overflateglykoproteiner. Nevraminidasen spalter av sialinsyre og bryter denne bindingen.

- d. En rekke generelle symptomer, som hodepine og muskelsmerter, hos pasienter med influensa skyldes produksjon av store mengder type I interferon (interferon  $\alpha$  og  $\beta$ ). Hvilke celler produserer type I interferoner ved en virusinfeksjon? Hvordan kan viruskomponenter indusere type I interferon produksjon? Hvordan bidrar type I interferoner til forsvar mot virus?

Det er de virusinfiserte cellene som produserer type I interferon. B-celler, makrofager, noen dendritiske celler og epitelceller produserer IFN- $\alpha$ , mens fibroblaster og noen andre celler produserer IFN- $\beta$ .

Intracellulært har vertscellene flere mønstergjenkjennelsesreseptorer (Pattern Recognition Receptors, PRR), f eks intracellulære membranbundete reseptorer (som Toll-like reseptorer) og molekyler i cytosol (f eks RIG molekyler som binder viralt dobbeltrådet RNA). Binding til PRR aktiverer signalveier som øker produksjon og sekresjon av type I interferoner.

Når interferon binder seg til reseptorer på celleoverflaten på uinfiserte celler fører dette til endringer av cellens funksjon som gjør den motstandsdyktig mot virusinfeksjon. (1) "Antiviral tilstand" (degradering av viralt mRNA [produksjon av 2-5A syntetase som aktiverer RNAse L] og hemming av virustranslasjon og -transkripsjon [protein kinase R hemmer dannelsen (assembly) av ribosomer]). (2) Øket ekspresjon av MHC-klasse I molekyler og derved de infiserte cellers evne til å presentere viruspeptider for cytolytiske T-celler. [(3) Dannelse av Mx-protein som hindrer transllokasjon av viruskapsidet fra cytoplasma til cellekjernen.]

- e. Antistoffer, T hjelper celler (CD4 T celler), cytolytiske T celler (CD8 T celler) og natural killer (NK) celler spiller alle en rolle i forsvar mot virus. Beskriv kort hvordan hver av disse faktorene bidrar til antiviralt forsvar.

B celler utvikler seg til plasmaceller som skiller ut antistoffer. (1) Antistoffene kan nøytralisere virus (IgG, IgA, IgM). (2) IgG antistoffer som binder til virusoverflaten vil opsonisere viruset (viruspartikkelen blir lettere fagocyttert av fagocytter med Fc reseptorer). (3) IgG og IgM antistoffer som binder til virusoverflaten vil aktivere komplementsystemet. (4) Vertsceller med virusantigen i sin membran vil kunne binde virus-spesifikk IgG som vil kunne bli bundet av Fc reseptorer på NK celler som så vil lysere den infiserte vertscellen (s. k. antistoff-mediert cytotoxiskitet).

T hjelper celler. (1) T hjelper celler vil understøtte og styre utvikling av B celler til plasmaceller. (2) De er nødvendige for å øke ko-stimulerende evne av APC som presenterer antigen til naive CD8 T celler. (3) De aktiverer makrofager som har en funksjon i fagocytose og degradering av virus.

Cytolytiske T celler vil etter aktivering finne fram til virus-infiserte vertsceller som presenterer virus-peptider på MHC I molekyler, og drepe denne cellen gjennom perforin/granzym veien eller gjennom FasL/Fas aktivering av celledød.

NK celler. (1) NK celler kan drepe vertsceller gjennom antistoff-mediert cytotoxiskitet som beskrevet ovenfor. (2) Flere virus kan (som mottrekk mot immunforsvaret) nedregulere MHC I uttrykket på den infiserte vertscellen. Normalt uttrykk av MHC I er dog et inhibitorisk signal for NK celler. Når MHC I blir nedregulert av virusinfeksjonen



*vil derfor NK celler "forstå" at vertscellen er virus-infisert og sette i gang celledrap. (3) I tillegg vil utskillelse av IFN $\gamma$  fra NK cellen aktivere makrofager.*

#### **Oppgave 4. En 25 år gammel kvinne blir innlagt på sykehus med brystmerter og mistanke om lungemboli.**

- a. Hva er definisjonen på en embolus og hva er den hyppigste årsaken til embolus i lungene?

*En embolus er et objekt som føres med sirkulasjonen og kan tilstoppe et blodkar og eventuelt føre til infarkt perifert for det tilstoppede karet. Hyppigste årsak til en embolus er en trombe (ofte med utgangspunkt i dyp venetrombose, og sekundært i lungene) men embolier kan også bestå av fett som for eksempel ved brudd av lange rørnokler.*

- b. Beskriv kort de ulike trinnene i koagulasjonskaskaden fra initiering til dannelse av fibrin

*Plasmakoagulasjonen starter ved at FVIIa (som finnes i små mengder i det sirkulerende blod) kommer i kontakt med Tissue Factor (TF). TF er et integralt membranprotein i cellemembranen til glatte muskelceller og fibroblaster. Komplekset mellom FVII og cellemembran-lokalisert TF aktiverer FX til FXa som deretter aktiverer FII (protrombin) til FIIa (trombin) i nærvær av FVa fra blodplater. Dette kalles det eksterne koagulasjonssystem (ekstern fordi TF ikke finnes inne i blodet). Den lille mengden trombin som således blir dannet aktiverer faktorene i det indre koagulasjonssystem slik at store mengder trombin kan dannes (trombin aktiverer faktor XI som via faktor IX også aktiverer faktor X).*

*Koagulasjonsaktiviteten er regulert av fysiologiske koagulasjonsinhibitorer som TFPI, antitrombinsystemet og protein C/protein S systemet.*

*(FXII kan aktivere det indre koagulasjonssystem ved kontakt med negative overflater utenfor kroppen og er derfor ingen koagulasjonsfaktor. FXII kan mangle fullstendig uten at dette har noen betydning for hemostasen. At FXII blir nevnt som koagulasjonsfaktor i noen lærebøker i patologi skyldes at forfatterne ikke er oppdatert mht til moderne hemostaseforskning.)*

- c. Beskriv rollen til Protein C i reguleringen av hemostase.

*Protein C er en vitamin K-avhengig koagulasjonshemmer som dannes i leveren. Mekanismen er at trombin bundet til trombomodulin på endotelceller aktiverer Protein C. Aktivert Protein C med Protein S som kofaktor inaktiverer de aktiverte formene av faktor V og VIII og koagulasjonskaskaden hemmes.*

- d. Hvilke koagulasjonsfaktorer er K-vitaminavhengige og hvor dannes disse?

*K-vitamin avhengige faktorer er II, VII, IX, X. Koagulasjonsfaktorene dannes i lever. I tillegg er koagulasjonsinhibitorerne protein S og C K-vitamin avhengige.*

- e. D-dimer hos denne pasienten er 2.5 mg/L (referanseområde < 0.5 mg/L). Hva er D-dimer og beskriv hvorfor D-dimer er en viktig analyse ved diagnose av lungemboli. Hvordan tolker du analyseresultatet hos denne pasienten?

*D-dimer er et nedbrytningsprodukt av fibrin, som utgjør nettverket i det ferdig dannede koagel. Det består av C-terminale ende av to fibrinmonomerer holdt sammen av kovalente bindinger.*

*D-dimer er økt ved lungeemboli, men også ved en rekke andre tilstander med økt koagulasjonsaktivitet som dyp venetrombose, disseminert intravaskulær koagulasjon, lungemetastaser, traumer, kirurgi og blødninger. Økt D-dimer er ikke spesifikk for lungeemboli, mens negativ test betyr at sannsynligheten for lungeemboli er betydelig redusert (negativ prediktiv verdi 0.97).*

- f. Hvilke ikke-genetiske og genetiske forhold disponerer for emboli? Hva er størrelsesorden på hyppighet for de genetiske risikofaktorene?

Faktorer som kan bidra til utvikling av trombose (Virchows triade): endret blodstrøm, skade på karveggen, endret sammensetning av blodet.

- Ikke-genetiske risikofaktorer: alder, immobilitet, høy BMI, kirurgi, P-piller, graviditet, traumer, kreftsykdom, røyking.
  - Genetiske risikofaktorer: medfødt mangel på Protein C (prevalens 0.2 %), Protein S (0.2 %), Antitrombin III (0.02 %) medfører økt risiko for venøse tromber. Det samme gjør en mutasjon i genet for Faktor V (Leiden mutasjonen) (7 %). Hyppighet er angitt for heterozygot form og det forventes ikke at den angis korrekt, men som størrelsesorden.
- g. Pasienter med lungeemboli blir blant annet behandlet med heparin og warfarin (Marevan). Hva er virkningsmekanismen til disse to medikamentene?

Heparin hemmer blodets koagulasjon raskt *in vitro* og *in vivo*. Heparin potenserer antitrombins hemmende effekt på koagulasjonsaktiviteten (antitrombin inaktiverer alle koagulasjonsfaktorer unntatt FVIIa; hovedeffekt på trombin samt faktor X). Hemningen akselereres x 1000 ved heparin tilstede.

Warfarin er en vitamin K antagonist som blokkerer leverens syntese av faktorene II, VII, IX og X og hemmer dermed koagulasjonskaskaden.

- h. Hvilken informasjon gir analysen INR og i hvilke sammenhenger er det spesielt viktig å måle denne?

INR (International Normalized Ratio) måler koagulasjonstid i pasientens plasma relatert til koagulasjonstid i et normalplasma. INR gir informasjon om standardisert koagulasjonstid og gjenspeiler aktiviteten i det ytre koagulasjonssystem og i felles reaksjonsvei.

INR brukes til måling av warfarineffekt ved behandling med warfarin eller andre K-vitamin antagonister.

INR er sensitiv for å fange opp FVII mangel.

INR brukes også som en markør for leverfunksjon både ved kroniske og akutte leverskader.

Det odontologiske fakultet, Oslo, 23. mai 2011

---

Signatur leder av eksamenskommissjon